

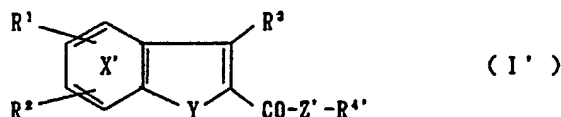


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 307/82, 333/64, 491/048 C07D 495/04, A61K 31/34 A61K 31/435		A1	(11) 国際公開番号 WO 92/03427
		(43) 国際公開日 1992年3月5日 (05. 03. 1992)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01079 (22) 国際出願日 1991年8月14日 (14. 08. 91)		(74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平2/217958 1990年8月17日 (17. 08. 90) JP		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP) 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP] 〒140 東京都品川区東品川4丁目12番62号 Tokyo, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 大江孝範 (OHE, Takanori) [JP/JP] 〒871 大分県中津市大字堀瀬617の1 Oita, (JP) 赤城猛志 (AKAGI, Takeshi) [JP/JP] 〒143 東京都大田区山王1-38-11 Tokyo, (JP) 千葉健治 (CHIBA, Kenji) [JP/JP] 〒203 東京都東久留米市小山3-6-14 こやま台エレガントハウス105号 Tokyo, (JP) 天野雄策 (AMANO, Yusaku) [JP/JP] 〒177 東京都練馬区上石神井1-26-8 Tokyo, (JP)			

(54) Title : KETONE COMPOUND AND REMEDY FOR OSTEOPOROSIS

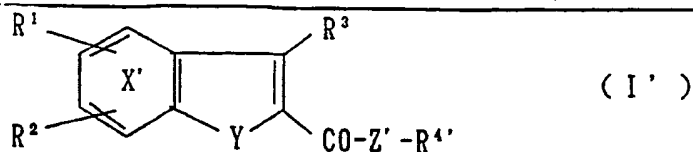
(54) 発明の名称 ケトン化合物および骨粗鬆症治療剤



(57) Abstract

The use of a compound of general formula (I') or a salt thereof in treating osteoporosis and a novel compound included in the above compound, wherein the ring X' represents benzene or pyridine; Y represents oxygen or sulfur; Z' represents a single bond, alkylene, alkenylene, alkynylene or NR⁵, wherein R⁵ represents hydrogen, alkyl, acyl, optionally substituted aralkyl or a group which forms a nitrogenous heterocyclic ring together with R^{4'}; R¹ and R² represent each hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, cyano, haloalkyl, carboxyl, optionally alkyl-substituted amino, optionally alkyl-substituted carbamoyl, alkoxycarbonyl, optionally substituted phenyl, nitro, acyl, optionally alkyl-substituted sulfamoyl, alkylthio, arylthio, alkylsulfonyle, arylsulfonyle, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aryloxy, aralkyloxy, hydroxyalkyl, acyloxyalkyl, alkoxyalkyl, optionally alkyl-substituted aminoalkyl or acylaminoalkyl, or alternatively R¹ and R² may be combined together to represent optionally substituted alkylene, alkylenedioxy or a benzene ring; R³ represents hydroxy, acyloxy, alkoxy, optionally alkyl-substituted aminoalkoxy, alkylsulfonylamino, optionally alkyl-substituted aminoalkylsulfonylamino or arylsulfonylamino; and R^{4'} represents hydrogen, alkyl, optionally substituted aralkyl, an optionally substituted aromatic group or an optionally substituted heteroaromatic group.

(57) 要約



により表される化合物またはその塩の骨粗鬆症治療用の用途および当該化合物に包含される新規化合物。

環 X' はベンゼン環、ピリジン環； Y は O 、 S ； Z' は単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは $-NR^5-$ (R^5 は H 、アルキル、アシル、置換基を有してもよいアラルキル、 $R^{4'}$ と結合して窒素含有複素環を形成する基)； R^1 、 R^2 は H 、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、 OH 、シアノ、ハロアルキル、カルボキシル、アルキルで置換していてもよい NH_2 、アルキルで置換していてもよいカルバモイル、アルコキシカルボニル、置換基を有してもよいフェニル、ニトロ、アシル、アルキルで置換していてもよいスルファモイル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルで置換していてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換していてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルを示すか、 R^1 と R^2 とが互いに結合して置換基を有してもよいアルキレン、アルキレンジオキシもしくはベンゼン環を形成する基； R^3 は OH 、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルで置換していてもよいアミノアルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルで置換していてもよいアミノアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ； $R^{4'}$ は H 、アルキル、置換基を有してもよいアラルキル、置換基を有してもよい芳香環基または置換基を有してもよい複素芳香環基。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁の下部に示す

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB パルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロバキア
DE ドイツ
DK デンマーク

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GI ギニア
GB イギリス
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル

ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
PL ポーランド
RO ルーマニア
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
US 米国

明 細 書

ケトン化合物および骨粗鬆症治療剤

「技術分野」

本発明は優れた骨吸収抑制作用を有し、骨粗鬆症治療剤として有用な新規なケトン化合物およびその医薬上許容される塩、ならびに当該新規化合物を包含するケトン化合物およびその医薬上許容される塩の用途に関する。

「背景技術」

骨粗鬆症とは骨質そのものの化学的組成（有機質と無機質との割合）に変化をきたすことなく、単位体積当たりの骨量が異常に減少した病態を指すひとつの症候群であり、骨中のタンパク、カルシウムおよびリンの減少がその生理的な特徴である。

この病態としての骨量減少には生理的老化による骨量の減少も加わっているので、定義としては骨量減少が生理的老化による減少よりも著明なもので、腰背痛、病的骨折、椎体変形などの臨床症状を呈したものであるといえる。

骨粗鬆症は加齢とともに増加し、通常脊髄を侵し、腰背痛および身長短縮を起こす。特に進行した例では長管骨も侵されるので、ときに骨折を起こす場合もある。老年者にみられる大腿骨骨折の原因のほとんどは老人性骨粗鬆症によるものであるといわれている。

この骨粗鬆症の原因としては、閉経も含めた内分泌の異常、栄養障害等多様であるが、これまで骨粗鬆症の治療剤として使用されているビタミンD製剤、カルシウム製剤、カルシトニン製剤、ビスホスホネイト製剤は対象が限定されたり、その効果

が確実とはいえない。また女性ホルモン製剤については、効果は期待できるものの重篤な副作用（長期使用による性器癌など）が問題である。

したがって、より効果が確実で安全性の高い骨粗鬆症治療剤の開発が強く望まれている。

近年、上記製剤とは化学構造を全く異にするチオナフテンー2-カルボン酸誘導体あるいは3-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体（イソフラボン誘導体）が骨吸収抑制作用を有し、骨粗鬆症の治療剤として有用であることが報告されている〔A.J.Johannesson ら、エンドクリノロジー（Endocrinology）117巻、1508頁、ヨーロッパ公開特許第135172号公報、ヨーロッパ公開特許第136569号公報、ヨーロッパ公開特許第146921号公報、米国特許第4644012号明細書〕。

さらに、骨吸収抑制作用を有する誘導体として、（シクロアルキルアミノ）メチレンビス（ホスホン酸）誘導体（米国特許第4970335号明細書）、ヘテロ環ビスホスホン酸誘導体（米国特許第4990503号明細書）、ベンゾフロキノリン誘導体（ヨーロッパ公開特許第357172号公報）などが報告されている。

一方、チエノまたはフロピリジン化合物としては、3-ヒドロキシフロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボン酸エチルおよび3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボン酸エチルがジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー（J.Heterocyclic Chem.）23巻、1465～1469頁、1986

年、同 24 巻、85～89 頁、1987 年に報告されている。
 しかし、これらはいずれも合成上の興味あるいは化学的反応性の確認のために合成されたものであり、薬理活性に関しては全く記載されていない。また、カナダ公開特許第 2019171 号公報には生体内寄生虫を防除するための 3-ヒドロキシベンゾチオフェンまたはチエノピリジン化合物が開示されている。さらに、英国特許第 1101946 号明細書には、鎮痛消炎作用等を有するベンゾチオフェン化合物が開示されている。

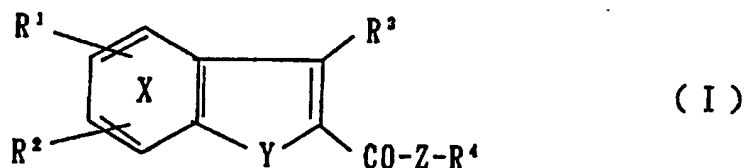
前記文献にて報告されているチオナフテン-2-カルボン酸誘導体あるいは 3-フェニル-4H-1-ベンゾピラン誘導体（イソフラボン誘導体）の骨吸収抑制作用は弱く、骨粗鬆症の治療薬としては決して満足できるものではない。

「発明の開示」

本発明者らは、より優れた骨粗鬆症治療剤を開発することを目的に種々のケトン化合物類を合成し、その薬理作用について鋭意探索した結果、優れた骨吸収抑制作用を有する新規または公知のケトン化合物類を見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は次の通りである。

1. 式 (I)



〔式中、各記号は下記に記載の通りである。〕

により表されるケトン化合物 (I) またはその医薬上許容される塩。

環 X はピリジン環を示す。

Y は酸素原子、硫黄原子を示す。

Z は単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンを示す。

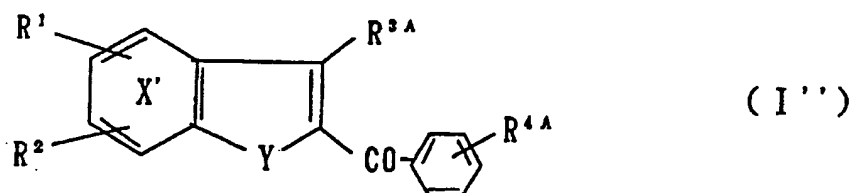
R^1 、 R^2 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロアルキル、カルボキシル、アルキルで置換されていてもよいアミノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニル、ニトロ、アシル、アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルを示すか、 R^1 と R^2 とが互いに結合して置換基を有していてもよいアルキレン、アルキレンジオキシもしくはベンゼン環を形成する基を示す。

R^3 は水酸基、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノを示す。

R^4 はアルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香環基または置換基を有していてもよい複素芳香環基（置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコ

キシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アミノ、カルバモイル、アルキレンジオキシ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、ハロアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルから選択される1～3個の置換基をいう)を示す。

2. 式 (I'')



〔式中、各記号は下記に記載の通りである。〕

により表されるケトン化合物 (I'') またはその医薬上許容される塩。

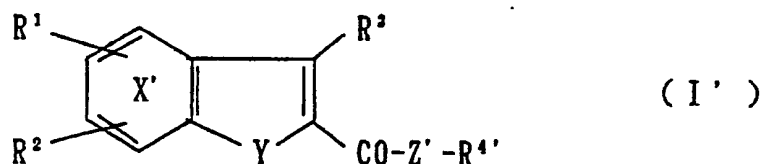
環状 X' はベンゼン環またはピリジン環を示す。

R³ᵃ は水酸基またはアシルオキシを示す。

R⁴ᵃ はアルキルで置換されていてもよいアミノアルキルまたはアルキルで置換されていてもよいアシルアミノアルキルを示す。

他の記号は前記にて定義されたものと同義である。

3. 式 (I')



〔式中、各記号は下記に記載の通りである。〕

により表されるケトン化合物（I'）またはその医薬上許容される塩を有効成分とする骨粗鬆症治療剤。

Z' は単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは $-NR^5-$ を示す。（但し、 R^5 は水素、アルキル、アシル、置換基を有していてもよいアルキル、 $R^{4'}$ と結合して窒素含有複素環を形成する基を示す。）

$R^{4'}$ は水素、アルキル、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよい芳香環基または置換基を有していてもよい複素芳香環基（置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アミノ、カルバモイル、アルキレンジオキシ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、ハロアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルから選択される1～3個の置換基をいう）を示す。

環X'、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記にて定義されたものと同義。

4. 骨粗鬆症の治療用薬剤の製造のための化合物 (I') またはその医薬上許容される塩の使用。

5. 骨粗鬆症治療に有効な量の化合物 (I') またはその医薬上許容される塩を使用する骨粗鬆症治療方法。

本明細書において、各記号は次のことを意味する。

1. Z および Z' に関する各記号の意味。

アルキレンは直鎖状、分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4 であり、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレンなどが例示される。

アルケニレンは直鎖状、分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4 であり、具体的にはビニレン、プロペニレン、ブテニレンなどが例示される。

アルキニレンは直鎖状、分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4 であり、具体的にはエチニレン、プロピニレン、ブチニレンなどが例示される。

Z' の R⁵ に関して、アルキルとしては、後記 R¹ および R² に関するアルキルと同様のものが挙げられる。

Z' の R⁵ に関して、アシルとしては、後記 R¹ および R² に関するアシルと同様のものが挙げられる。

Z' の R⁵ に関して、置換基を有していてもよいアラルキルとしては、後記 R⁴ および R^{4'} に関する置換基を有していてもよいアラルキルと同様のものが挙げられる。

Z' に関して R^{4'} と結合して形成される窒素含有複素環としては、複素原子として酸素、硫黄、または置換していてもよい窒素原子（置換基としては、アルキル、フェニルアルキル、ア

シルなど)を有していてもよい5～7員環であり、ピロリジン、
ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン
などが例示される。

2. R^1 および R^2 に関する各記号の意味。

ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素をいう。

アルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素
数は通常1～10、好ましくは1～8、さらに好ましくは1～
6であり、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピ
ル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペン
チル、ヘキシル、オクチルなどが例示される。

アルコキシとは、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、そ
の炭素数は通常1～10、好ましくは1～8、さらに好ましく
は1～6であり、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、
イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、
第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチル
オキシなどが例示される。

ハロアルキルにおけるアルキル部分は直鎖状、分枝状のいづ
れでもよく、その炭素数は通常1～4、好ましくは1～3であ
り、ハロアルキルとしては、具体的にはフルオロメチル、ジフ
ルオロメチル、プロモメチル、クロロメチル、トリフルオロメ
チル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロプロピルなどが例
示される。

アルキルで置換されていてもよいアミノにおけるアミノは、
直鎖状または分枝状で、その炭素数が好適には炭素数1～4の
アルキルでモノまたはジ置換されていてもよく、また当該アミ

ノは環状であってもよい。かかるアミノとしては、具体的にはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノなどが例示される。

アルキルで置換されていてもよいカルバモイルにおける置換基としてのアルキルは、その炭素数は通常1～5、好ましくは1～3である。また当該アミノは環状であってもよい。かかるカルバモイルとしては具体的にはカルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、モルホリノカルバモイルなどが例示される。

アルコキシカルボニルにおけるアルコキシ部分は直鎖状、分枝状のいずれでもよく、その炭素数は1～4であり、アルコキシカルボニル基としては、具体的にはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどが例示される。

置換基を有していてもよいフェニルにおける置換基は、後記R'に関する置換基を有していてもよい芳香環または置換基を有してもよい複素芳香環における置換と同様のものが例示され、好ましくはアルキル、ハロゲン、アルコキシ、水酸基、ニトロアルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルが例示される。かかるフェニルとしては、たとえばクロロフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル、ニトロフェニル、ジメチルアミノエチルフェニル、ジメチルアミノプロポキシフ

ェニル、ヒドロキシフェニル、アセチルアミノエチルフェニルなどが例示される。

アシルは脂肪族アシル、芳香族アシル、複素環アシルのいずれでもよく、脂肪族アシルとしてはアルカノイルが好ましく、特に炭素数2～5のアルカノイルが好ましい。アシルの具体例としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、ベンゾイル、フロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどが例示される。

アルキルで置換されていてもよいスルファモイルにおける、置換基としてのアルキルは、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、またモノ置換ジ置換のいずれでもよい。当該アルキルの炭素数は通常1～4、好ましくは1～2である。かかるスルファモイルとしてはスルファモイル、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどが例示される。

アルキルチオにおけるアルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常1～4、好ましくは1～2であり、アルキルチオとしてはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなどが例示される。

アリールチオとしては、具体的にはフェニルチオ、トリルチオ、クロロフェニルチオなどが例示される。

アルキルスルフィニルにおけるアルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常1～4、好ましくは1～2であり、アルキルスルフィニルとしてはメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、ブチルスルフィニルなどが例示され

る。

アリールスルフィニルとして、具体的にはフェニルスルフィニル、トリルスルフィニル、クロロフェニルスルフィニルなどが例示される。

アルキルスルホニルにおけるアルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1～4、好ましくは 1～2 であり、アルキルスルホニルとしてはメチルスルホニル、エチルスルホニル、ブチルスルホニルなどが例示される。

アリールスルホニルとしては、具体的にはフェニルスルホニル、トリルスルホニル、クロロフェニルスルホニルなどが例示される。

アリールオキシとしては、具体的にはフェノキシ、トリルオキシ、クロロフェノキシ、ニトロフェノキシなどが挙げられる。

アラルキルオキシとしては、ベンジルオキシ、フェニルエトキシ、フェニルブトキシなどが挙げられる。

ヒドロキシアルキルにおけるアルキル部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1～4、好ましくは 1～2 であり、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなどが挙げられる。

アシロキシアルキルにおけるアシル部分としては前述した如きアシルが挙げられ、またアルキル部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1～4、好ましくは 1～2 であり、アシロキシアルキルとしてはアセトキシメチル、アセトキシエチル、アセトキシブチル、プロピオニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチルなどが挙げられる。

アルコキシアルキルにおけるアルコキシ部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1～4、好ましくは 1～2 であり、またアルキル部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1～4、好ましくは 1～2 であり、アルコキシアルキルとしてはメトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メトキシブチルなどが例示される。

アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシにおける置換基としてのアルキルはモノ置換、ジ置換のいずれでもよく、また当該アルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1～4、好ましくは 1～2 であり、またアルコキシ部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1～4、好ましくは 1～2 である。また、当該アミノアルコキシは環状アミノアルコキシであってもよい。当該アミノアルコキシとしてはアミノエトキシ、メチルアミノメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、1-ピロリジニルメトキシ、ピペリジノメトキシ、モルホリノメトキシなどが例示される。

アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルにおける置換基としてのアルキルは、モノ置換、ジ置換のいずれでもよく、また当該アルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1～4、好ましくは 1～2 であり、またアルキル部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1～4、好ましくは 1～2 である。また当該アミノアルキルは環状アミノアルキルであってもよい。当該アミノアルキルとしては、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミ

ノメチル、エチルアミノメチル、ジメチルアミノプロピル、1-ピロリジニルメチル、ピペリジノメチル、モルホリノエチルなどが例示される。

アシルアミノアルキルにおける置換基としてのアシル部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常2～4であり、アルカノイルまたは環状の置換基としてハロゲン、アルキル（炭素数1～4、好ましくは1～2の直鎖状または分枝状のアルキル）、アルコキシ（炭素数1～4、好ましくは1～2の直鎖状または分枝状のアルコキシ）、ニトロなどの置換基を有していてもよいベンゾイルであり、またアルキル部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常1～4、好ましくは1～2である。当該アシルアミノアルキルとしては、アセチルアミノメチル、アセチルアミノエチル、プロピオニルアミノメチル、プロピオニルアミノエチル、ベンゾイルアミノエチルなどが例示される。

R^1 と R^2 とが互いに結合して形成される、置換基を有していてもよいアルキレン、アルキレンジオキシおよびベンゼン環状を形成する基における置換基としては、 R^1 、 R^2 にあげられたものが包含され、好ましくは、たとえば次の如きものが好ましいものとして例示される。

- ①ハロゲン（塩素、臭素、フッ素など）
- ②アルキル（直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常1～4、好ましくは1～2である。）
- ③アルコキシ（直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常1～4、好ましくは1～2である。）

④ハロアルキル（アルキル部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常1～4、好ましくは1～2である。）

⑤水酸基

⑥シアノ

⑦ニトロ

⑧アルキルで置換されていてもよいアミノ（アルキル部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常1～4、好ましくは1～2である。）

置換基を有していてもよいアルキレンは炭素数1～4のものが好ましく、たとえばメチルトリメチレン、ジメチルトリメチレン、メチルトトラメチレン、ジメチルトトラメチレン、ジメチルペンタメチレンなどが例示される。

置換基を有していてもよいアルキレンジオキシにおけるアルキレンとしては炭素数1～4が例示され、アルキレンジオキシとしてはメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、イソプロピリレンジオキシなどが例示される。

置換基を有していてもよいベンゼン環状を形成する基としては、たとえばクロロベンゼン、メチルベンゼン、ヒドロキシベンゼン、メトキシベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン、シアノベンゼン、ニトロベンゼン、ジメチルアミノベンゼンなどが例示される。

3. R^2 に関する各記号の意味。

アシルオキシにおけるアシルとしては、 R^1 および R^2 に関して説明した如きものが例示され、アシルオキシとしては、ア

セトキシ、プロピオニルオキシ、ベンゾイルオキシなどが例示される。

アルコキシとしては、 R^1 および R^2 に関して説明した如きものが例示される。

アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシとしては、 R^1 および R^2 に関して説明した如きものが例示される。

アルキルスルホニルアミノにおけるアルキル部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常1～4、好ましくは1～2であり、アルキルスルホニルアミノとしてはメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノなどが挙げられる。

アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルスルホニルアミノにおける置換基としてのアルキルおよびアルキル部分は、それぞれ直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常1～4、好ましくは1～2であり、アルキル置換は、モノまたはジ置換のいずれでもよい。かかるアミノアルキルスルホニルアミノとしては、アミノメチルスルホニルアミノ、アミノエチルスルホニルアミノ、アミノブチルスルホニルアミノ、メチルアミノエチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノエチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノプロピルスルホニルアミノなどが挙げられる。また、当該アミノアルキルスルホニルアミノは環状アミノアルキルスルホニルアミノであってもよく、ピロリジノメチルスルホニルアミノ、ピペリジノメチルスルホニルアミノなどが挙げられる。

アリールスルホニルアミノとしては、フェニルスルホニルア

ミノ、トリルスルホニルアミノ、クロロフェニルスルホニルアミノなどが挙げられる。

4. R^4 、 $R^{4'}$ に関する各記号の意味。

アルキルとしては、 R^1 および R^2 に関して説明した如きものが例示される。

置換基を有していてもよいアラルキルにおける置換基は、後記 R^4 に関する置換基を有していてもよい芳香環または置換基を有してもよい複素芳香環における置換と同様のものが例示され、好ましくはハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルなどが例示される。かかるアラルキルとしては、たとえばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、クロロベンジル、メチルベンジル、メトキシフェニルエチル、ジメチルアミノプロポキシベンジル、ジメチルアミノエチルベンジル、アセチルアミノメチルベンジルなどが例示される。

置換基を有していてもよい芳香環または置換基を有してもよい複素芳香環における置換基は、次の通りである。

- ①フッ素、塩素、臭素などのハロゲン；
- ②メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの炭素数1～4のアルキル；
- ③メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシなどの炭素数1～4のアルコキシ；
- ④水酸基；

⑤メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第3級ブチルチオなどのアルキル部分の炭素数が通常1～4であるアルキルチオ；

⑥メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニルなどのアルキル基部分の炭素数が通常1～4であるアルキルスルフィニル；

⑦メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどのアルキル部分の炭素数が通常1～4であるアルキルスルホニル；

⑧トリフルオロメチル、トリフルオロエチルなどのアルキル部分の炭素数が通常1～4であるハロアルキル；

⑨シアノ；

⑩ニトロ；

⑪アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルなどを含む前記の述べたようなアシル；

⑫メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの炭素数1～4のアルコキシを有するアルコキシカルボニル；

⑬カルボキシル；

⑭アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノなどの炭素数1～4のアルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ；

⑮カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどの炭素数1～4のアルキルでモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル；

⑩メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの炭素数1～4のアルキレンを有するアルキレンジオキシ；

⑪シアノメチル、シアノエチル、シアノプロピル、シアノブチルなどの、アルキル部分が直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数が通常1～4であるシアノアルキル；

⑫メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチルなどのアルキル部分およびアルコキシ部分が、それぞれ直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数が通常1～4であるアルコキシカルボニルアルキル；

⑬カルボキシメチル、1-カルボキシエチル、2-カルボキシエチルなどのアルキル基部分が直鎖状、分枝状のいずれでもよく、その炭素数が通常1～4のアルキル基を有するカルボキシアルキル；

⑭カルバモイルメチル、1-カルバモイルエチル、2-カルバモイルエチルなどのその炭素数が1～4のアルキルを有するカルバモイルアルキル；

⑮クロロエトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなどのアルコキシ部分が直鎖状、分枝状のいずれでもよく、その炭素数が通常1～4、好ましくは1～2であるハロアルコキシ；

⑯ジメチルアミノメトキシ、ジエチルアミノメトキシ、ジブチルアミノメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノプロポキシなどのアルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ；

⑰アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチ

ル、ジメチルアミノエチル、エチルアミノメチル、ジメチルアミノプロピルなどの、アルキル部分および置換基としてのアルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数が通常1～4であり、置換基としてのアルキルはモノまたはジ置換のいずれでもよい、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル；

④アセチルアミノメチル、アセチルアミノエチル、プロピオニルアミノメチル、プロピオニルアミノエチル、ベンゾイルアミノエチルなどの、アルキル部分が直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数が通常1～4、好ましくは1～2であり、アシル部分は前述のアシル基と同様である、アシルアミノアルキル。

かかる置換基は1～3個にて置換される。

かかる置換基を有していてもよい芳香環および複素芳香環の具体例としては、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニル、ナフチル、インデニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、キノリル、イソキノリル、チオナフテン-2または3-イルなどが例示される。

本発明化合物は必要により医薬上許容されうる塩とされる。その塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸との付加塩、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの有機酸との付加塩またはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム

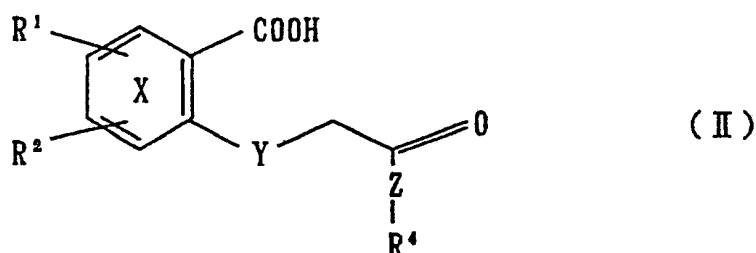
などのアルカリ塩があげられる。また、水和物（1／2水和物、1水和物、2水和物、3／2水和物等）も本発明に包含される。

本発明化合物で不斉炭素を有する場合には、光学活性体およびそれらの混合物も本発明の範囲に含まれる。

本発明において、化合物（I）および（I'）の製造法は次の通りである。なお、以下の説明において化合物（I'）は化合物（I''）をも包含する概念として使用される。

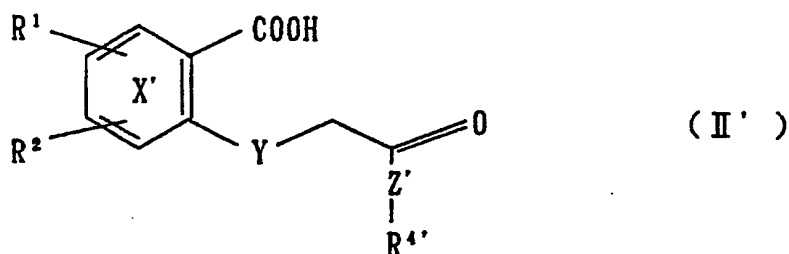
方法1：R³が水酸基である化合物（I）および（I'）の製造

(I) 式



（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物（II）、または式

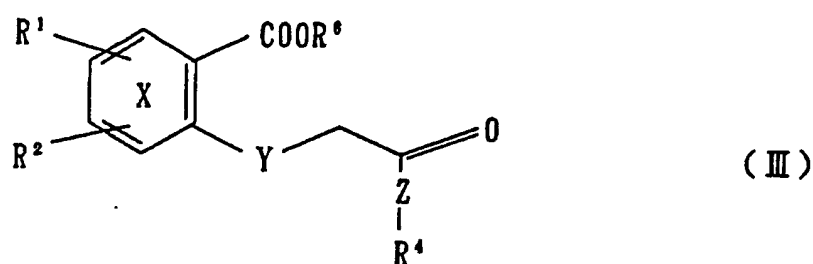


（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物（II'）をポリリン酸、五酸化リンなどの脱水剤の存在下、脱水閉環反応を行うことにより製造できる。反応条件としては特に限定されるものではなく、必要によりべ

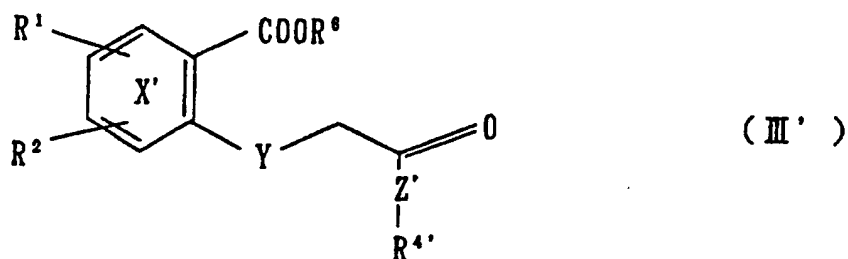
ンゼン、トルエン、キシレンなどの溶媒の存在下、50～150℃、10分～5時間反応を行う。

(2) 式



(式中、R⁶ はメチル、エチルなどの低級アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義である。)

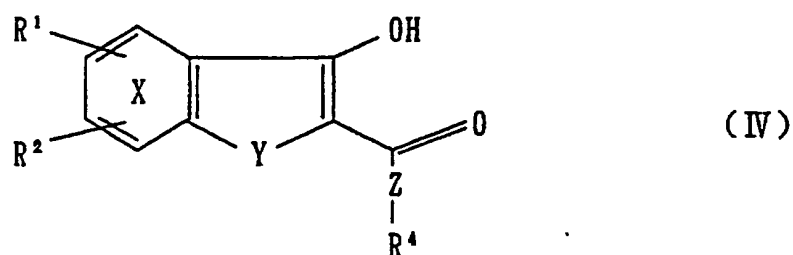
により表される化合物 (III)、または式



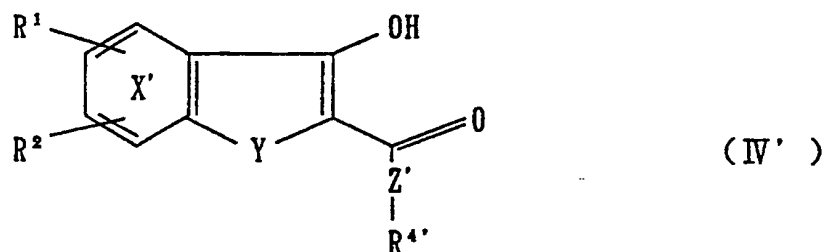
(式中、R⁶ はメチル、エチルなどの低級アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物 (III') をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどのアルコール溶媒中、塩基 (ナトリウムメトキシド、カリウム第3級ブトキシド、水素化ナトリウム、トリエチルアミンなど) の存在下、0～100℃、5分～5時間反応を行うことにより製造できる。

(3) 方法 1-(1) または 1-(2) により製造される式



(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物 (IV)、または式



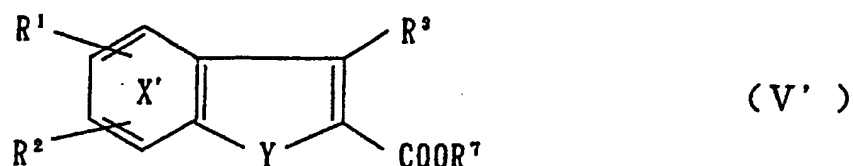
(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物 (IV') において、 R^4 または $R^{4'}$ が置換されていてもよいアミノアルコキシにより置換された芳香環基または複素芳香環基である化合物は、 R^4 または $R^{4'}$ がクロロアルコキシなどのハロアルコキシにより置換された芳香環基または複素芳香環基である化合物をそれ自体公知のアミノ化反応に付すことにより製造される。

(4) 化合物 (IV) または (IV') において、 R^4 または $R^{4'}$ がカルボキシルもしくはカルボキシアシルにより置換された芳香環基または複素芳香環基である化合物は、 R^4 または $R^{4'}$ がシアノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシカルボニル、シアノアルキル、カルバモイルアルキルもしくはアルコキシカルボニルアルキルなどのカルボキシルに導

きうる基により置換された芳香環基または複素芳香環基である化合物をそれ自体公知の加水分解反応に付すことにより製造される。

方法2：Zが NR^5 である化合物（I'）の製造

式



（式中、 R^7 は水素原子またはメチル、エチルなどの低級アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義である。）

により表される化合物（V'）と式



（式中、 R^5 および $\text{R}^{4'}$ は前記と同義である。）

により表される化合物（VI'）とを反応させることにより製造できる。

R^7 が低級アルキル基の場合、反応は適当な溶媒（反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、たとえばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、ジエチレングリコールなどのアルコール類およびこれらの任意の混合溶媒）中または溶媒の非存在下、塩基（トリエチルアミン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム第3級ブトキシド、炭酸カリウムな

ど)の存在下または非存在下において行われる。反応温度も特に限定されるものでもなく、通常室温から200℃で5分～10時間で反応は進行する。

R⁷が水素原子の場合、反応はジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱水剤の存在下に行うか、またはチオニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライド、メタンスルホニルクロライド、クロロ炭酸エステルなど一旦活性エステルとした後、行われる。

方法3: R³がアシルオキシである化合物(I)および(I')の製造

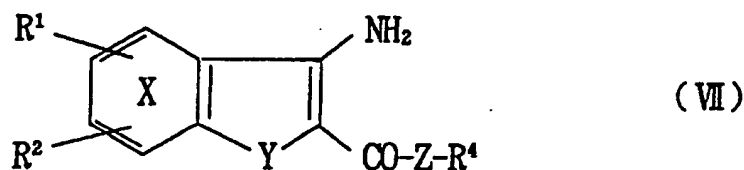
化合物(IV)または(IV')をそれ自体公知のアシル化反応に付すことにより製造される。アシル化剤としては酸ハライド、酸無水物が好ましい。

方法4: R³がアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシである化合物(I)および(I')の製造

化合物(IV)または(IV')とアルキルハライド、アミノアルキルハライド、アルキルアミノアルキルハライド、ジアルキルアミノアルキルハライドまたは環状アミノアルキルハライドとを脱酸剤(炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、ピリジンなど)の存在下に反応に不活性な溶媒(トルエン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、アセトン、ジオキサンなど)中、室温から150℃の間の温度で反応させることにより製造される。

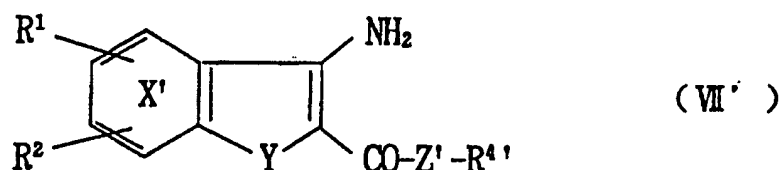
方法5: R³がアルキルスルホニルアミノ、アルキルで置換

されていてもよいアミノアルキルスルホニルアミノまたはアリールスルホニルアミノである化合物 (I) および (I') の製造式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物 (VII) または式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物 (VII') と式



〔式中、 R^8 はアルキル、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル (すなわち、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、環状アミノアルキル)、アリアルまたはハロアルキルを、 Hal はハロゲンを示す。〕により表される化合物 (VIII) とを脱酸剤 (炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、キノリンなど) の存在下に、反応に不活性な溶媒 (トルエン、メチレンクロライド、クロロホルム、ジクロロエタン、ピリジン、ジメチルホルムアミドなど) 中、 -10°C から 100°C の温度で反応させることにより製造される。スルホニルハライド剤の量および反応条件を適宜選択すること

によりモノ置換体またはビス置換体のいずれかを優位に合成することができる。

ハロアルキルスルホニルハライドである化合物 (Ⅷ) との反応では脱ハロゲン化水素反応が生じ、ハロアルケニルスルホニルアミノ体が生成することがある。これらハロアルキルスルホニルアミノ体またはハロアルケニルスルホニルアミノ体 (たとえばビス (ビニルスルホニル) アミノ体) は、それ自体公知のアミノ化反応に付すことにより R^3 がアルキルで置換されていてもよいアミノアルキルスルホニルアミノである化合物が製造される。

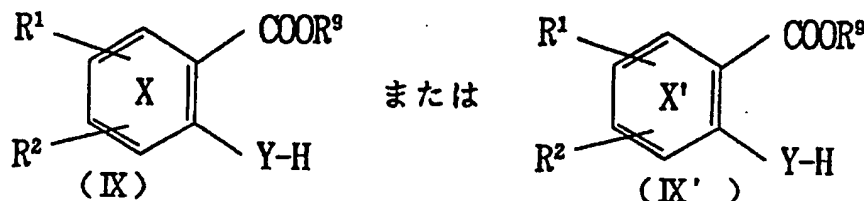
その他、本発明に関する化合物 (I) および (I') は同様に公知の方法またはそれ自体公知の方法により製造される。

このようにして得られる本発明に関するケトン化合物は再結晶法、クロマトグラフ法、蒸留などの常法を単独または組み合わせることにより単離精製することができる。ラセミ化合物は所望により、たとえば光学活性な酸 (酒石酸、ジアセチル酒石酸、タルトロン酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸など) を作用させて光学活性体に分割することができる。あるいは光学活性なクロマトグラフ法を用いることにより光学活性体に分割することができる。また、光学活性原料化合物を用いて所望する立体配置を有する化合物を立体選択的に得ることもできる。

本発明に関するケトン化合物は必要により塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸との付加塩またはマレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの有機酸との付加塩およびナトリウム、カリウム、カルシウム、

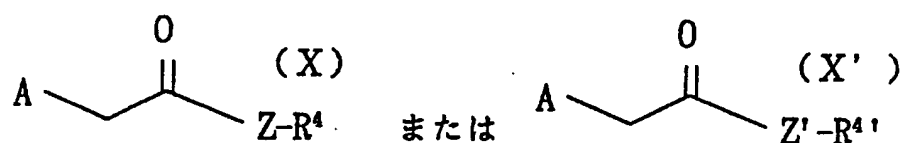
マグネシウム、アンモニウムなどのアルカリ塩など医薬上許容されうる塩とすることができる。

本発明において原料として用いられる化合物(II)は一般式



(式中、 R^9 は水素原子またはメチル、エチルなどの低級アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物(X)、(X')を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの水溶液中またはテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、ナトリウムメトキサイド、カリウム第3級ブトキサイド、トリエチルアミン、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、式



(式中、Aはハロゲン原子(前記と同義)またはメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などのスルホン酸残基を示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物(X)または(X')と0~100℃、5分~20時間反応させることにより製造することができる。

また、原料化合物である化合物(III)は、化合物(II)を通

常の方法を用いてエステル化して製造することができる。また、他の原料化合物もそれ自体公知の方法により合成することができる。

本発明化合物 (I) および (I') は、マウスあるいはラットの大腿骨あるいは頭頂骨を用いた *in vitro* の骨吸収活性測定系において、強い骨吸収抑制作用を示し、また細胞毒性は弱く、かつ、担癌マウスあるいは担癌ラットに誘発される高カルシウム血症（血清中のカルシウム濃度の上昇）を抑制する作用を有し、安全性の高い骨粗鬆症治療剤として有用である。

次に、本発明に関する化合物の骨吸収抑制作用の測定法および結果を示す。

骨吸収抑制作用 (*in vitro*)

マウス大腿骨を用いた *in vitro* における骨吸収抑制作用は以下の方法に従い測定した。

3～6週齢の雄性 ICR マウスの大腿骨を無菌的に摘出し、10% 熱不活化牛胎仔血清、ペニシリン G カリウム 100 単位/ml、硫酸カナマイシン 60 μ g/ml および 0.15% 炭酸水素ナトリウムを含むハロ F 12 培地（以下、培養液と称する）にて、骨髓腔を洗浄した後、骨に付着する柔組織をよく取り除いて培養に用いた。

試験化合物は、一旦ジメチルスルホキシドに溶解し、10 mg/ml の溶液を調製し、これを培養液で 1000 倍に希釈し、10 μ g/ml の溶液を得た。

試験化合物を添加した培養液 1.2 ml を用いて、ICR マウス大腿骨を 24 穴プレートにて 6 日間 5% 炭酸ガス、95% 空気

の条件下にて培養を行い、培養終了後に培養上清を回収し、培養上清中に遊離したカルシウム量を、オルトクレゾールフタレインを用いるキレート法により定量した。

試験化合物の骨吸収抑制作用は、試験化合物未添加の場合の大腿骨の培養を対照として、以下の式により求めた。

$$\text{骨吸収抑制作用} = \left(\frac{\begin{array}{cc} \text{試験化合物} & \text{試験化合物} \\ \text{未添加の場合の遊離Ca量} & \text{を添加した場合の遊離Ca量} \end{array}}{\begin{array}{cc} \text{試験化合物} & \text{培養液のCa} \\ \text{未添加の場合の遊離Ca量} & \text{の量} \end{array}} \right) \times 100$$

(%)

なお、本実験は各群4例で実施した。また、対照群には、試験化合物を添加した場合と同量のジメチルスルホキシドのみを加えて培養を行った。

結果を第1表に示す。

第 1 表

試 験 化合物	用 量 (μ g/ml)	骨吸収抑制活性 (% Inhibition)
実施例 1 の 化合物	1 10	19.1 47.2
実施例 2 の 化合物	1 10	20.1 41.4
実施例 3 の 化合物	1 10	26.4 45.6
実施例 11 の 化合物	1 10	22.6 45.6
実施例 20 の 化合物	1 10	11.4 44.5
実施例 21 の 化合物	1 10	20.2 42.0
化合物 36	1 10	26.8 54.7

化合物 3 8	1	3 6. 6
	1 0	5 8. 2
化合物 4 3	1	1 8. 2
	1 0	4 3. 3
化合物 4 8	1	1 5. 9
	1 0	4 0. 8
化合物 5 4	1	2 1. 3
	1 0	4 3. 0
製造例 7 の	1	7. 8
化合物	1 0	3 4. 3
製造例 8 の	1	2 0. 6
化合物	1 0	2 5. 1
製造例 1 0 の	1	2 7. 6
化合物	1 0	3 2. 3

本発明に関する化合物 (I) および (I') およびそれらの医薬上許容されうる塩は、そのままもしくは薬学的に許容されうる担体、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、増量剤、希釈剤、溶解補助剤などと混合し、常法に従い調剤することにより、錠

剤、散剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤、軟膏剤、坐剤などの種々の製剤として患者に投与できる。投与量は投与対象、投与ルート、症状などにより異なるが、通常成人一日当たり経口投与で1～1000mg、また経鼻、静脈、直腸投与で0.1～100mgが適当であり、これを1回または数回に分けて投与することができる。

製剤処方例

本発明の化合物5mgを含有する錠剤は、次の処方により調製することができる。

実施例1の化合物	5 mg
結晶セルロース	65 mg
コーンスターチ	25 mg
タルク	4 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
全 量	100 mg

上記組成を十分に混合し、造粒後、乾燥し打錠機にて1錠100mgの錠剤とする。

本発明をさらに詳述するために以下に参考例および実施例をあげるが、本発明はこれら参考例および実施例に限定されるものではない。

参考例1

2-メルカプトニコチン酸10gおよび炭酸カリウム17.8gを水100mlに溶解し、0℃でフェナシルクロライド13.9gをテトラヒドロフラン50mlに溶解し、滴下した。0℃で5時間攪拌後、反応液をトルエンで2度洗浄し、水層を酢酸酸性

にした。析出した結晶を濾取後、エタノールで再結晶し、黄色結晶の2-フェナシルチオニコチン酸11.4 gを得た。融点168~173℃。

参考例 2

2-フェナシルチオニコチン酸11.4 gをピリジン60 mlに溶解し、0℃でp-トルエンスルホニルクロライド9.5 gを加え、2時間攪拌した。メタノール1.6 gをピリジン5 mlに溶解し、0℃で1時間かけて滴下した。0℃で2時間攪拌した後、反応液に水200 mlを加えた。析出した結晶をエタノールで再結晶し、白色結晶の2-フェナシルチオニコチン酸メチル4.7 gを得た。融点91~92℃。

参考例 3

2-ヒドロキシ-6-イソプロピルニコチン酸メチル2.0 gをN,N-ジメチルホルムアミド40 mlに溶解し、0℃でカリウム第3級ブトキサイド1.4 gを加えた。室温で1時間攪拌後、フェナシルクロライドを加え、2時間攪拌した。反応液に水100 mlを加え、トルエン50 mlで3回抽出した。トルエン層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで再結晶し、白色結晶を6-イソプロピル-2-フェナシルオキシニコチン酸メチル1.2 gを得た。融点93~94℃。

実施例 1

2-フェナシルチオニコチン酸6.7 gをポリリン酸6.7 gに加え、100℃で30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した結晶を濾取後、メタノールから再結晶し、黄色結晶の2-

ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン2
9 gを得た。融点115～116℃。

実施例 2

2-フェナシルチオニコチン酸を用いる代わりに2-(4-
ヒドロキシフェナシルチオ)ニコチン酸を用いる以外は、実施
例1と同様にして3-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシベン
ゾイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点290℃
(分解)。

実施例 3

2-フェナシルチオニコチン酸を用いる代わりに6-イソブ
ロピル-2-フェナシルチオニコチン酸を用いる以外は、実施
例1と同様にして2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-イソ
プロピルチエノ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点69～7
1℃。

実施例 4

2-フェナシルニコチン酸を用いる代わりに2-(4-(1-
カルバモイルエチル)フェナシル)チオニコチン酸を用いる
以外は、実施例1と同様にして2-メチル-4'-(3-ヒド
ロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボニル)フェ
ニルアセトアミドを得た。融点180～182℃。

実施例 5

2-フェナシルチオニコチン酸を用いる代わりに2-(2,
4-ジフルオロフェナシルチオ)ニコチン酸を用いる以外は、
実施例1と同様にして2-(2, 4-ジフルオロベンゾイル)
-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点

194～196℃。

実施例 6

2-フェナシルチオニコチン酸を用いる代わりに2-(4-(1-カルバモイルエチル)フェナシルチオ)ニコチン酸を用いる以外は、実施例1と同様にして2-(4-(3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボニル)フェニル)プロピオン酸を得た。融点164～165℃。

実施例 7

6-メチル-2-フェナシルチオニコチン酸メチル3.0gをメタノール30mlに溶解し、2規定ナトリウムメトキシサイドのメタノール溶液6.0mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水30mlを加え、酢酸酸性にした。析出した結晶を濾取後、エタノールで再結晶し、黄色結晶の2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-メチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン1.9gを得た。融点103～105℃。

実施例 8

6-メチル-2-フェナシルチオニコチン酸メチルを用いる代わりに2-(3, 5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェナシルチオ)ニコチン酸メチルを用いる以外は、実施例7と同様にして2-(3, 5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点212～214℃。

実施例 9

6-メチル-2-フェナシルチオニコチン酸メチルを用いる代わりに2-(4-イソプロポキシフェナシルチオ)ニコチン

酸メチルを用いる以外は、実施例 7 と同様にして 3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロポキシベンゾイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点 96~98℃。

実施例 10

6-メチル-2-フェナシルチオニコチン酸メチルを用いる代わりに 6-イソプロピル-2-フェナシルオキシニコチン酸メチルを用いる以外は、実施例 7 と同様にして 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-イソプロピルフロ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点 83~85℃。

実施例 11

2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン 0.9 g およびピリジン 0.3 g をメチレンクロライド 50 ml に溶解し、氷冷下アセチルクロライド 0.3 g を滴下し、氷冷下 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水洗し、乾燥して、溶媒を留去した。残留した結晶をエタノールにて精製すると、3-アセトキシ-2-ベンゾイルチエノ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点 124~125℃。

実施例 12

(1) メタノール 30 ml、金属ナトリウム 0.7 g にてナトリウムメトキサイドを調製し、氷冷下チオサリチル酸メチル 5.0 g を加えた。次いで α -ブロモ-4-(3-クロロプロポキシ)アセトフェノン 9.2 g を徐々に加え、0℃で 1 時間、更に 20℃で 1 時間反応させた。析出した結晶を濾取し、水洗後、メタノールより精製し、2-[4-(3-クロロプロポキシ)フェナシルチオ]安息香酸メチルを得た。融点 103℃。

(2) 2-[4-(3-クロロプロポキシ)フェナシルチオ]安息香酸メチル 3.2 g、メタノール 30 ml、2N-ナトリウムメトキシサイドのメタノール液 4.2 ml を、30℃で10分間攪拌し、黄色の溶液とした。冷却下、酢酸水溶液にて中和し、析出した黄色結晶を濾取し水洗後、エタノール-酢酸エチル混液より精製し、2-[4-(3-クロロプロポキシ)ベンゾイル]-3-ヒドロキシベンゾチオフェンを得た。融点 85~87℃。

(3) 2-[4-(3-クロロプロポキシ)ベンゾイル]-3-ヒドロキシベンゾチオフェン 2.5 g、50%ジメチルアミン水溶液 3.3 g、N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml、ヨウ化第一銅 0.1 g の混液を 40℃で10時間攪拌後、溶媒を減圧にて留去し、残留物に水 10 ml を加え、炭酸水素ナトリウムで中和した。遊離した油状物をクロロホルムで抽出し、クロロホルムを留去後、残留した結晶をマレイン酸を用いて塩とし、酢酸エチル、エタノールの混液より精製し、2-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ベンゾイル]-3-ヒドロキシベンゾチオフェン・マレイン酸塩を得た。融点 150~152℃。

実施例 13

50%ジメチルアミンの代わりにモルホリンを用いる以外は、上記実施例 12 の(3)と同様にして、2-[4-(3-モルホリノプロポキシ)ベンゾイル]-3-ヒドロキシベンゾチオフェン・マレイン酸塩を得た。融点 148~150℃。

実施例 14

メタノール 60 ml、金属ナトリウム 2.1 g にてナトリウムメトキシサイドを調製し、これに氷冷下チオサリチル酸メチル

5 gを加え、次いでN-アセチル-4-クロロアセチルフェネチルアミン7.2 gを徐々に加えた後、30℃で3時間攪拌した。酢酸水溶液にて中和し、析出した結晶を濾取、水洗し、エタノールより精製して、2-[4-(2-アセトアミドエチル)ベンゾイル]-3-ヒドロキシベンゾチオフェンを得た。融点172~174℃。

実施例15

N-アセチル-4-クロロアセチルフェネチルアミンの代わりに2-メチル-2-(4-クロロアセチル)フェニルアセトアミドを用いる以外は、上記実施例14と同様にして、2-メチル-4'-(3-ヒドロキシベンゾチオフェン-2-カルボニル)フェニルアセトアミドを得た。融点175~176℃。

実施例16

2-メチル-4'-(3-ヒドロキシベンゾチオフェン-2-カルボニル)フェニルアセトアミド4.3 g、水酸化ナトリウム4.3 g、水43 ml、エタノール20 mlの混液を3時間還流させた。溶媒を留去後、水を加え、塩酸で中和した。このとき遊離したアメ状物をクロロホルムで抽出し、クロロホルムを留去後、ジクロロエタンより精製し、2-メチル-4'-(3-ヒドロキシベンゾチオフェン-2-カルボニル)フェニル酢酸を得た。融点162~164℃。

実施例17

N-アセチル-4-クロロアセチルフェネチルアミンの代わりに3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェナシルブromaidを用いる以外は、実施例14と同様にして、2-(3,

5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシベンゾイル)-3-ヒドロキシベンゾチオフェンを得た。融点138~139℃。

実施例18

2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン6g、炭酸カリウム9.7g、2-ジメチルアミノエチルクロライド3.7g、アセトン60mlの混液を24時間還流し放冷後、反応液を濾過し、濾液を濃縮して残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル中マレイン酸塩とし、2-ベンゾイル-3-(2-ジメチルアミノ)エトキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン・マレイン酸塩を得た。融点107~110℃。

実施例19

2-ジメチルアミノエチルクロライドの代わりに3-ジメチルアミノプロピルクロライドを用いる以外は、上記実施例18と同様にして、2-ベンゾイル-3-(3-ジメチルアミノ)プロポキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン・マレイン酸塩を得た。融点91~93℃。

実施例20

2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジンの代わりに2-(4-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジンを用いる以外は、実施例18と同様にして、2-(4-クロロベンゾイル)-3-(2-ジメチルアミノ)エトキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン・マレイン酸塩を得た。融点113~115℃。

実施例21

3-アミノ-2-ベンゾイル-6-イソプロピルフロ〔2, 3-b〕ピリジン1.4g、クロロホルム10ml、トリエチルアミン0.6gの溶液に、氷冷下メタンスルホニルクロライド0.68gを40分間かけて滴下し、10℃で2時間、30℃で1時間反応させた後、水を加えて分液し、クロロホルム層を分離後、クロロホルムを留去し、残留物をトルエンで抽出した。トルエンを留去した後、エタノールにより精製し、2-ベンゾイル-6-イソプロピル-3-メタンスルホニルアミノフロ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点166~167℃。

実施例22

3-アミノ-2-ベンゾイル-6-イソプロピルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン2.9g、クロロホルム30ml、トリエチルアミン2.2gの溶液に、氷冷下メタンスルホニルクロライド2.4gを30分間かけて滴下し、40℃で2時間反応させた後、水を加えた。クロロホルム層を分離後、クロロホルムを留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-N, N-ビス(メタンスルホニル)アミノ-2-ベンゾイル-6-イソプロピルチエノ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点136~138℃。

実施例23

(1) 3-アミノ-2-ベンゾイル-6-イソプロピルフロ〔2, 3-b〕ピリジン19.4g、クロロホルム150ml、トリエチルアミン31.3gの溶液に、氷冷下2-クロロエチルスルホニルクロライド25gを加え、上記実施例22と同様にして反応させ、処理し、3-N, N-ビス(ビニルスルホニ

ル) アミノ-2-ベンゾイル-6-イソプロピルフロ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点133~136℃。

(2) 3-N, N-ビス(ビニルスルホニル)アミノ-2-ベンゾイル-6-イソプロピルフロ〔2, 3-b〕ピリジン25g、クロロホルム20ml、ジエチルアミン1.3gの溶液を室温にて24時間攪拌し、溶媒を留去後、イソプロピルエーテルを加えて結晶化させた。濾取後、イソプロピルアルコールより精製し、2-ベンゾイル-3-(2-ジエチルアミノ)エチルスルホニルアミノ-6-イソプロピルフロ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点146℃。

実施例24

ジエチルアミンの代わりに1-メチルピペラジンをを用いる以外は、上記実施例23の(2)と同様にして、2-ベンゾイル-3-(2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル)スルホニルアミノ-6-イソプロピルフロ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点163℃。

実施例25

ジエチルアミンの代わりにピロリジンを用いる以外は、実施例23の(2)と同様にして、2-ベンゾイル-3-(2-(1-ピロリジニル)エチル)スルホニルアミノ-6-イソプロピルフロ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点209℃。

実施例26

(1) 3-アセトキシ-2-ベンゾイル-6-メチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン3.9g、メチレンクロライド50mlの溶液を氷冷し、これにm-クロロ過安息香酸3.0gを加え、

室温で5時間攪拌後、反応液を炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより精製し、3-アセトキシ-2-ベンゾイル-6-メチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-N-オキシドを得た。融点130~133℃。

(2) 3-アセトキシ-2-ベンゾイル-6-メチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-N-オキシド2.5g、無水酢酸25mlを90℃で3時間反応させた後、溶媒を留去し、残留物をクロロホルムに溶解させ水洗した。クロロホルムを留去後、エタノールより精製し、2-アセトキシ-6-アセトキシメチル-2-ベンゾイルチエノ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点86~89℃。

(3) 2-アセトキシ-6-アセトキシメチル-2-ベンゾイルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン1.0g、水酸化カリウム0.33g、エタノール10ml、水10mlの混液を室温で2時間攪拌し、酢酸で中和した後、溶媒を留去した。残留物をクロロホルムで抽出し、水洗し、クロロホルムを留去した後、エタノールより精製し、2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点118~120℃。

以下、同様にして次の化合物を合成することができる。

(27) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔3, 2-c〕ピリジン

(28) 2-ベンゾイル-3, 5-ジヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン

- (29) 2-ベンゾイル-3, 6-ジヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- (30) 2-ベンゾイル-5-クロロ-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- (31) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-5-メトキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- (32) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-メトキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- (33) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-フェニルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- (34) 2-ベンゾイル-5-シアノ-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- (35) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-カルボン酸
- (36) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-4, 6-ジメチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン、融点139℃
- (37) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチル
- (38) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕キノリン、融点193~194℃
- (39) 3-ヒドロキシ-2-(3-フェニルプロピオニル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- (40) 2-シンナモイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- (41) 3-ヒドロキシ-2-(3-フェニルプロピオロイル)

チエノ〔2, 3-b〕ピリジン

(42) 2-アセチル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕
ピリジン

(43) 2-(4-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエ
ノ〔2, 3-b〕ピリジン、融点172~174℃

(44) 3-ヒドロキシ-2-(4-メチルチオベンゾイル)
チエノ〔2, 3-b〕ピリジン

(45) 3-ヒドロキシ-2-(4-メチルスルフィニルベン
ゾイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン

(46) 3-ヒドロキシ-2-(4-メチルスルホニルベン
ゾイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン

(47) 3-ヒドロキシ-2-(4-ニトロベンゾイル)チエ
ノ〔2, 3-b〕ピリジン・1/2 水和物、融点207~209
℃

(48) 3-ヒドロキシ-2-(2-ナフトイル)チエノ〔2,
3-b〕ピリジン、融点147~148℃

(49) 3-ヒドロキシ-2-(3-テノイル)チエノ〔2,
3-b〕ピリジン、融点182~184℃

(50) 3-ヒドロキシ-2-(2-フロイル)チエノ〔2,
3-b〕ピリジン、融点161~162℃

(51) 3-ヒドロキシ-2-ニコチノイルチエノ〔2, 3-
b〕ピリジン

(52) 3-ヒドロキシ-2-(2-チアゾリルカルボニル)
チエノ〔2, 3-b〕ピリジン

(53) 2-(4-シアノベンゾイル)-3-ヒドロキシチエ

ノ〔2, 3-b〕ピリジン、融点205~207℃

(54) 3-ヒドロキシ-2-(4-メチルベンゾイル)チエ
ノ〔2, 3-b〕ピリジン、融点155~157℃

(55) 2-(4-プロモベンゾイル)-3-ヒドロキシチエ
ノ〔2, 3-b〕ピリジン、融点165~167℃

(56) 2-(3-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエ
ノ〔2, 3-b〕ピリジン、融点118~121℃

(57) 2-(4-フルオロベンゾイル)-3-ヒドロキシチ
エノ〔2, 3-b〕ピリジン、融点149~151℃

(58) 2-(2-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエ
ノ〔2, 3-b〕ピリジン、融点155~158℃

(59) 3-アセトキシ-2-(4-フルオロベンゾイル)チ
エノ〔2, 3-b〕ピリジン、融点106~107℃

(60) 3-アセトキシ-2-(4-メチルベンゾイル)チエ
ノ〔2, 3-b〕ピリジン、融点105~106℃

(61) 3-アセトキシ-2-ベンゾイル-6-メチルチエノ
〔2, 3-b〕ピリジン、融点95~97℃

(62) 3-アセトキシ-2-ベンゾイル-6-プロモメチル
チエノ〔2, 3-b〕ピリジン、融点136~139℃

製造例 1

6-メチル-2-フェナシルチオニコチン酸メチルを用いる
代わりに2-(フェニルカルバモイルメチルチオ)ニコチン酸
メチルを用いる以外は、実施例7と同様にしてN-フェニル-
3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキ
サミドを得た。融点236~239℃。

製造例 2

6-メチル-2-フェナシルチオニコチン酸メチルを用いる代わりに2-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイルメチルチオ)ニコチン酸メチルを用いる以外は、実施例7と同様にしてN-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシチエノ〔2,3-b〕ピリジン-2-カルボキサミドを得た。融点251~254℃。

製造例 3

6-メチル-2-フェナシルチオニコチン酸メチルを用いる代わりに2-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイルメチルチオ)-6-イソプロピルニコチン酸メチルを用いる以外は、実施例7と同様にしてN-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-6-イソプロピルチエノ〔2,3-b〕ピリジン-2-カルボキサミドを得た。融点224~229℃。

製造例 4

6-メチル-2-フェナシルチオニコチン酸メチルを用いる代わりに2-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイルメチルチオ)-6-メチルニコチン酸メチルを用いる以外は、実施例7と同様にしてN-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-6-メチルチエノ〔2,3-b〕ピリジン-2-カルボキサミドを得た。融点274~278℃。

製造例 5

6-メチル-2-フェナシルチオニコチン酸メチルを用いる代わりに2-(2,6-ジメチルフェニルカルバモイルメチルチオ)ニコチン酸メチルを用いる以外は、実施例7と同様にし

てN-(2, 6-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミドを得た。融点210~212℃。

製造例 6

6-メチル-2-フェナシルチオニコチン酸メチルを用いる代わりに2-(3-クロロフェニルカルバモイルメチルチオ)ニコチン酸メチルを用いる以外は、実施例7と同様にしてN-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミドを得た。融点249℃(分解)。

製造例 7

6-メチル-2-フェナシルチオニコチン酸メチルを用いる代わりに2-(3-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルメチルチオ)ニコチン酸メチルを用いる以外は、実施例7と同様にしてN-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミドを得た。融点223~224℃(分解)。

製造例 8

6-メチル-2-フェナシルチオニコチン酸メチルを用いる代わりに2-(ヘキシルカルバモイルメチルチオ)ニコチン酸メチルを用いる以外は、実施例7と同様にしてN-ヘキシル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミドを得た。融点116~118℃。

製造例 9

3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボン酸メチル4.2gをエチレングリコール20mlに溶解し、ベン

ジルアミン4.4 gを加え、130℃で2時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、トルエンで洗浄した。水層を酢酸酸性にし、析出した結晶を濾取後、メタノールで再結晶し、黄色結晶のN-ベンジル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド1.2 gを得た。融点164~165℃。

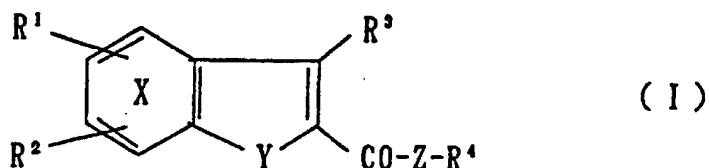
製造例10

2-ピペリジノカルボニルメチルチオニコチン酸4.9 gをアセトニトリル30 mlに溶解し、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕ウンデク-7-エン2.7 g、ヨウ化メチル3.0 gを加え室温にて24時間反応させた。アセトニトリルを留去後、トルエンにて抽出し、水および炭酸水素ナトリウム水にて洗浄、トルエンを留去すると油状物として粗製のメチルエステル体4 gを得た。これにメタノール10 ml、2N-ナトリウムメトキサイドメタノール液7 mlを加え、30分間還流させた。メタノールを留去し、水を加えて溶解、酢酸にて中和して結晶を析出させた。濾取後、含水メタノールより精製し、3-ヒドロキシ-2-ピペリジノカルボニルチエノ〔2, 3-b〕ピリジンを得た。融点99~101℃。

本発明を実施例を含む明細書により具体的に説明したが、特に実施例は本発明の精神と範囲に反しない限り、種々に変更、修飾することができる。

請求の範囲

1. 式 (I)



〔式中、各記号は下記に記載の通りである。〕

により表されるケトン化合物またはその医薬上許容される塩。

環Xはピリジン環を示す。

Yは酸素原子、硫黄原子を示す。

Zは単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンを示す。

R^1 、 R^2 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロアルキル、カルボキシル、アルキルで置換されていてもよいアミノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニル、ニトロ、アシル、アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルを示すか、 R^1 と R^2 とが互いに結合して置換基を有していてもよいアルキレン、アルキレンジオキシもしくはベンゼン環を形成する基を示す。

R³ は水酸基、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノを示す。

R⁴ はアルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香環基または置換基を有していてもよい複素芳香環基（置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アルキルで置換されていてもよいアミノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルキレンジオキシ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、ハロアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルから選択される1～3個の置換基をいう）を示す。

2. 下記の化合物から選ばれる請求の範囲1記載のケトン化合物またはその医薬上許容される塩。

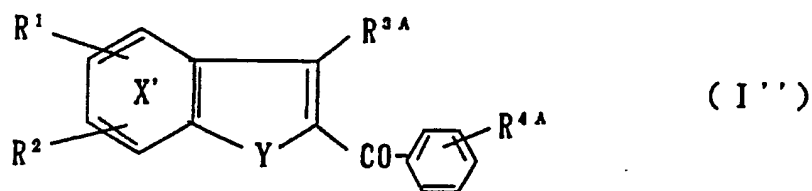
- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン

- ・ 3-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシベンゾイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン

- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-イソプロピルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン

- ・ 3-アセトキシ-2-ベンゾイルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-(4-クロロベンゾイル)-3-ジメチルアミノエトキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-6-イソプロピル-3-メタンスルホニルアミノフロ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-4, 6-ジメチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕キノリン
- ・ 2-(4-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 3-ヒドロキシ-2-(2-ナフトイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 3-ヒドロキシ-2-(4-メチルベンゾイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン

3. 式(I'')



〔式中、各記号は下記に記載の通りである。〕

により表されるケトン化合物またはその医薬上許容される塩。

環X' はベンゼン環またはピリジン環を示す。

Yは酸素原子、硫黄原子を示す。

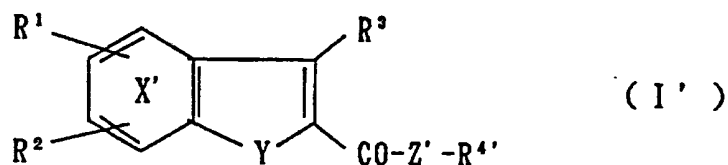
R¹、R² は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、

アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロアルキル、カルボキシル、アルキルで置換されていてもよいアミノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニル、ニトロ、アシル、アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルを示すか、 R^1 と R^2 とが互いに結合して置換基を有していてもよいアルキレン、アルキレンジオキシもしくはベンゼン環を形成する基を示す。

R^{3A} は水酸基またはアシルオキシを示す。

R^{4A} はアルキルで置換されていてもよいアミノアルキルまたはアルキルで置換されていてもよいアシルアミノアルキルを示す。

4. 式 (I')



〔式中、各記号は下記に記載の通りである。〕

により表されるケトン化合物またはその医薬上許容される塩を有効成分とする骨粗鬆症治療剤。

環 X' はベンゼン環またはピリジン環を示す。

Y は酸素原子、硫黄原子を示す。

Z' は単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは $-NR^5-$ を示す。(但し、 R^5 は水素、アルキル、アシル、置換基を有していてもよいアラルキル、 $R^{4'}$ と結合して窒素含有複素環を形成する基を示す。)

R^1 、 R^2 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロアルキル、カルボキシル、アルキルで置換されていてもよいアミノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニル、ニトロ、アシル、アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルを示すか、 R^1 と R^2 とが互いに結合して置換基を有していてもよいアルキレン、アルキレンジオキシもしくはベンゼン環を形成する基を示す。

R^3 は水酸基、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノを示す。

$R^{4'}$ は水素、アルキル、置換基を有していてもよいアラルキ

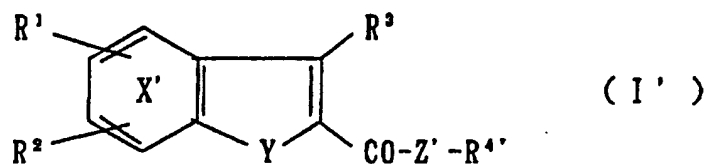
ル、置換基を有していてもよい芳香環基または置換基を有していてもよい複素芳香環基（置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、アルキレンジオキシ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、ハロアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルから選択される 1～3 個の置換基をいう）を示す。

5. ケトン化合物またはその医薬上許容される塩が下記の化合物から選ばれる請求の範囲 4 記載の骨粗鬆症治療剤。

- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 3-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシベンゾイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-イソプロピルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 3-アセトキシ-2-ベンゾイルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-(4-クロロベンゾイル)-3-ジメチルアミノエトキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-6-イソプロピル-3-メタンスルホニルアミノフロ〔2, 3-b〕ピリジン

- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-4, 6-ジメチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕キノリン
- ・ 2-(4-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 3-ヒドロキシ-2-(2-ナフトイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 3-ヒドロキシ-2-(4-メチルベンゾイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド
- ・ N-ヘキシル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド
- ・ 3-ヒドロキシ-2-ピペリジノカルボニルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン

6. 骨粗鬆症の治療用薬剤の製造のための式 (I')



〔式中、各記号は下記に記載の通りである。〕

により表されるケトン化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

環 X' はベンゼン環またはピリジン環を示す。

Yは酸素原子、硫黄原子を示す。

Z'は単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは $-NR^5-$ を示す。(但し、 R^5 は水素、アルキル、アシル、置換基を有していてもよいアラルキル、 $R^{4'}$ と結合して窒素含有複素環を形成する基を示す。)

R^1 、 R^2 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロアルキル、カルボキシル、アルキルで置換されていてもよいアミノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニル、ニトロ、アシル、アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルを示すか、 R^1 と R^2 とが互いに結合して置換基を有していてもよいアルキレン、アルキレンジオキシもしくはベンゼン環を形成する基を示す。

R^3 は水酸基、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノを示す。

$R^{4'}$ は水素、アルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香環基または置換基を有して

いてもよい複素芳香環基（置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、アルキレンジオキシ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、ハロアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルから選択される1～3個の置換基をいう）を示す。

7. ケトン化合物またはその医薬上許容される塩が下記の化合物から選ばれる請求の範囲6記載の使用。

- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 3-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシベンゾイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-イソプロピルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 3-アセトキシ-2-ベンゾイルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-(4-クロロベンゾイル)-3-ジメチルアミノエトキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-6-イソプロピル-3-メタンスルホニルアミノフロ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-4, 6-ジメチルチエ

ノ〔2, 3-b〕ピリジン

・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕キノリン

・ 2-(4-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン

・ 3-ヒドロキシ-2-(2-ナフトイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン

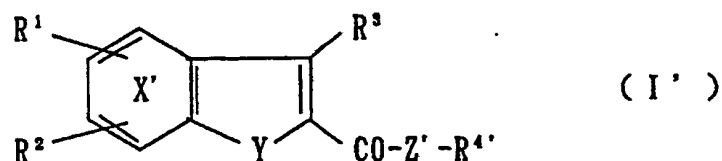
・ 3-ヒドロキシ-2-(4-メチルベンゾイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン

・ N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド

・ N-ヘキシル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド

・ 3-ヒドロキシ-2-ピペリジノカルボニルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン

8. 骨粗鬆症治療に有効な量の式(I')



〔式中、各記号は下記に記載の通りである。〕

により表されるケトン化合物またはその医薬上許容される塩を使用する骨粗鬆症治療方法。

環X' はベンゼン環またはピリジン環を示す。

Yは酸素原子、硫黄原子を示す。

Z' は単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンま

たは $-NR^5-$ を示す。(但し、 R^5 は水素、アルキル、アシル、置換基を有していてもよいアラルキル、 $R^{4'}$ と結合して窒素含有複素環を形成する基を示す。)

R^1 、 R^2 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロアルキル、カルボキシル、アルキルで置換されていてもよいアミノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニル、ニトロ、アシル、アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルを示すか、 R^1 と R^2 とが互いに結合して置換基を有していてもよいアルキレン、アルキレンジオキシもしくはベンゼン環を形成する基を示す。

R^3 は水酸基、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノを示す。

$R^{4'}$ は水素、アルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香環基または置換基を有していてもよい複素芳香環基(置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、

アルキルスルホニル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、アルキレンジオキシ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、ハロアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルから選択される1～3個の置換基をいう)を示す。

9. ケトン化合物またはその医薬上許容される塩が下記の化合物から選ばれる請求の範囲8記載の骨粗鬆症治療方法。

- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 3-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシベンゾイル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-イソプロピルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 3-アセトキシ-2-ベンゾイルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-(4-クロロベンゾイル)-3-ジメチルアミノエトキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-6-イソプロピル-3-メタンスルホニルアミノフロ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-4, 6-ジメチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン
- ・ 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕キ

ノリン

- ・ 2 - (4 - クロロベンゾイル) - 3 - ヒドロキシチエノ
〔2, 3 - b〕ピリジン
- ・ 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ナフトイル) チエノ〔2, 3
- b〕ピリジン
- ・ 3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルベンゾイル) チエノ
〔2, 3 - b〕ピリジン
- ・ N - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - ヒドロキ
シチエノ〔2, 3 - b〕ピリジン - 2 - カルボキサミド
- ・ N - ヘキシル - 3 - ヒドロキシチエノ〔2, 3 - b〕ピリ
ジン - 2 - カルボキサミド
- ・ 3 - ヒドロキシ - 2 - ピペリジノカルボニルチエノ〔2,
3 - b〕ピリジン

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01079

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁵ C07D307/82, C07D333/64, C07D491/048, C07D495/04, A61K31/34, A61K31/435		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D307/82, 307/83, 307/84, 307/85, C07D333/64, 333/66, 333/68, 333/70, C07D491/048, C07D495/04, A61K31/34, A61K31/435	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	JP, A, 61-171479 (Warner-Lambert Co.), August 2, 1986 (02. 08. 86), Claim & EP, A1, 187487 & US, A, 4703053	1-3
X	JP, B1, 42-14945 (Aktiebolaget Hässle, Apotekare Paul Nordströme Fabriker), August 19, 1967 (19. 08. 67), Claim and page 4 & US, A, 3665074 & DE, A, 1445465	1-3
X	JP, A, 60-226875 (Merck & Co., Inc.), November 12, 1985 (12. 11. 85), Claim & US, A, 4760086 & EP, B1, 160408	1-3
<p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"A" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
August 29, 1991 (29. 08. 91)	September 17, 1991 (17. 09. 91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 91/01079

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁸ C07D307/82, C07D333/64, C07D491/048, C07D495/04, A61K31/34 A61K31/435		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C07D307/82, 307/83, 307/84, 307/85, C07D333/64, 333/66, 333/68, 333/70, C07D491/048, C07D495/04, A61K31/34, A61K31/435	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 61-171479 (ワーナー・ランバード・コンパニー), 2. 8月. 1986 (02. 08. 86), 特許請求の範囲 &EP, A1, 187487&US, A, 4703053	1-3
X	JP, B1, 42-14945 (アクチエボラゲット・ヘッスレ・ アボチカレ・パウル・ノルドストロムス・フアブリケル), 19. 8月. 1967 (19. 08. 67), 特許請求の範囲 及び第4頁&US, A, 3665074 &DE, A, 1445465	1-3
X	JP, A, 60-226875 (メルク・エンド・カムパニー・インコーポレーテッド), 12. 11月. 1985 (12. 11. 85), 特許請求の範囲 &US, A, 4760086&EP, B1, 160408	1-3
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に及ぼす文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解 のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新 規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進 歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
29. 08. 91	17.09.91	
国際調査機関	権限のある職員	407729
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	宮 坂 初 男 ®

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)